

Tiempo máximo de formación de polímeros en un modelo matemático de la polimerización de la hemoglobina S

Fernández-García A¹, Sánchez-Dominguez S¹, Ruiz-Chaveco I¹

¹ Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Oriente, Cuba; ² Universidad del Estado de Amazonas, Brasil.

Email: adolfof@uo.edu.cu

RESUMEN

En el presente trabajo se presenta un modelo matemático en ecuaciones diferenciales de la polimerización de la hemoglobina S. Partiendo del comportamiento cinético de la hemoglobina S desoxigenada y su existencia en tres estructuras libre, polimerizada y dominios se resuelve un modelo autónomo. Se describe un nuevo parámetro que identifica al tiempo de formación máximo de polímero. Este varía según las condiciones iniciales en que se encuentra cada glóbulo rojo desoxigenado e indica el inicio irreversible de la formación de dominios, lo que caracteriza las diferentes morfologías de estos. Por lo que este nuevo parámetro podría representar un nuevo biomarcador a emplear en la evaluación clínica y terapéutica en la drepanocitosis.

Palabras clave: hemoglobina S, polimerización, modelos matemáticos.

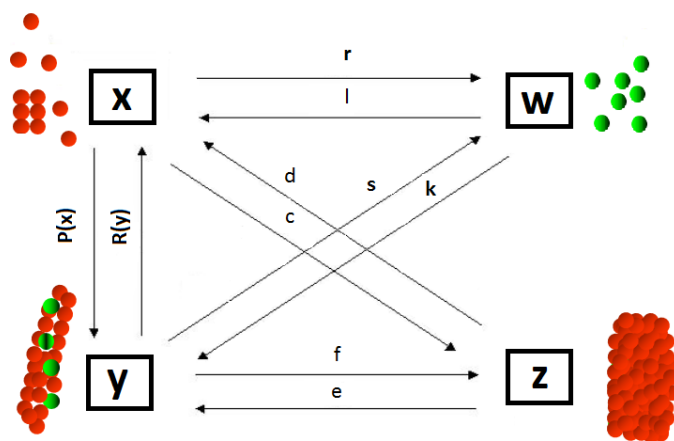
INTRODUCCIÓN

La anemia drepanocítica es la primera enfermedad de origen molecular descrita en la literatura. Su origen genético es reportado como una alteración de las cadenas de aminoácidos α en la hemoglobina S (HbS). La polimerización de la HbS constituye el evento fisiopatológico primario de la enfermedad. Es por ello que el mecanismo molecular de la formación de polímeros juega un rol importante en la fisiología y la estrategia terapéutica de la drepanocitosis.¹

Han sido propuestos diferentes mecanismos de nucleación (homogénea y heterogénea) y modelos de formación de polímeros y dominios moleculares de la HbS.^{1,2} Atendiendo a sus limitantes en la interpretación de estos en los estudios moleculares y celulares realizados, proponemos un modelo matemático que representa la polimerización de la HbS, dentro de un glóbulo rojo, partiendo de las interacciones de HbS (Figura) en sus dos estados, oxigenado (w) y desoxigenado (x) y este último participando en tres estructuras libre o en forma de monómeros (x), formando parte de los polímeros (y) y en dominios (z), que existen. El tipo de modelo propuesto es conocido como reacción difusión y se representa mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinario.³

Al considerar las interacciones entre los estados y las estructuras, la interacción entre estas se pueden representar como un sistema compartimentado. En el cual consideraremos que la estructura de dominios esta solo formado por HbS desoxigenadas (desoxiHbS) y energéticamente irreversible, lo que da pie a la formación de las células irreversiblemente falciformadas.

Estados y estructuras de la HbS dentro de un glóbulo rojo.



El modelo presentado es un sistema de ecuaciones diferenciales ordinario autónomo de cuarto orden:

$$\begin{cases} \dot{x} = -(c - d + l)x + rw - nP(x) + nR(y) \\ \dot{y} = -(e - f + k)y + sw + P(x) - R(y) \\ \dot{z} = \left[\frac{c-d}{n}\right]x + (e - f)y \\ \dot{w} = lx + nky - (r + ns)w \end{cases} \quad [1]$$

sujeto a la ecuación de conservación de masa

$$N = x(t) + n y(t) + m z(t) + w(t, p) \quad [2]$$

donde: $x(t)$; $w(p,t)$; $ny(t)$ y $nz(t)$: Representan las concentraciones de la desoxiHbS oxigenado (libre), desoxigenado, en los estados de polímeros y dominios o cristales.

$P(x) = \sum_{i=1}^m a_i x^i$ y $R(y) = \sum_{i=1}^m \alpha_i y^i$: polinomio de polimerización y despolimerización de la oxiHbS, a_i y α_i : coeficiente de la reacción de polimerización y despolimerización en los polímeros para $i = 1, 2, \dots, m$.

k, s : coeficiente de unión y separación de oxiHbS en los polímeros.

c y d : coeficiente de la reacción de cristalización y descristalización por adición o sustracción de monómeros de desoxiHbS.

e y f : coeficiente de la reacción de descristalización y cristalización por separación o adición de microtúbulos de desoxiHbS.

n : Número de moléculas de HbS que forman la unidad estructural de los polímeros y los dominios según datos de microscopía electrónica y

l y r : Coeficiente de desoxigenación y oxigenación de la HbS en estado de monómeros.

N : Concentración total de HbS en todos los estados y estructura.

p : coeficiente de la presión parcial de oxígeno, la cual consideraremos constante en el estado de desoxigenación total.³⁻⁵

El sistema [1-2] no puede ser integrado, por lo que para llegar a determinadas conclusiones con relación a su solución haremos un estudio cualitativo de este haciendo uso de la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales. Como resultado se obtiene las curvas temporales que explican la formación de los tres estados de la desoxiHbS y se determina el tiempo de formación de polímeros (TMP).

OBJETIVO

Presentar un modelo matemático que estime el parámetro que caracterice el tiempo máximo de formación de polímeros, el cual depende de los mecanismos de nucleación y determina la irreversibilidad de la formación de dominios que propicia la formación de glóbulos rojos irreversibles.

MATERIALES Y MÉTODO

Para hallar la solución del sistema de ecuaciones diferenciales [1-2] se plantea en primera aproximación que todas las moléculas de Hb están en estado de desoxigenación y que estas se encuentran generalmente distribuidas en los posibles tres estados descritos en el modelo, lo que equivale a que el glóbulo rojo se encuentra desoxigenado y en su forma original. Para estas condiciones se ha encontrado un cambio (local) de coordenadas mediante la ecuación de Pffaf,³ partiendo de la ecuación de conservación de la masa [2]. Considerando previamente que la probabilidad de ocurrencia es la misma tanto para la formación del polímero como del dominio. Auxiliándonos de una región invariante del plano, se logra reducir el estudio de este sistema mediante el sistema equivalente (más simplificado). Realizándose el siguiente cambio de variable:³

$$u_1 = x \quad u_2 = y \quad u_3 = x + n y + n z \quad [3]$$

el sistema se reduce a:

$$\begin{cases} u_1' = -(na_1 + (c - d))u_1 - n\alpha_1 u_2 - na_3 u_1^3 + n\alpha_3 u_2^3 \\ u_2' = -a_1 u_1 - (\alpha_1 + (e - f))u_2 + a_3 u_1^3 - \alpha_3 u_2^3 \end{cases} \quad [4]$$

Al garantizar las raíces de la solución del sistema [4] sean reales se impone que se cumplan dos condiciones entre los parámetros definidos y además que estén en el segundo cuadrante del diagrama de fase. Encontramos dos soluciones en los puntos $P_1(0,0)$ y $P_2(h,k)$, siendo esta último el que responde a que el glóbulo rojo esté en condiciones estables manteniendo su forma, pero bajo las condiciones de que la HbS es mayoritaria.

Teniendo presente las restricciones anteriores resulta imprescindible conocer el comportamiento temporal de las tres variables definidas [3]. Por lo que transformado el sistema [4]. alrededor del punto de equilibrio $P_2(h,k)$ y considerando los siguientes valores para los coeficientes definidos en [4]. $a_1=0,149$, $\alpha_1=0,5$, $a_3=0,5$, $\alpha_3=0,5$, $(c-d)=-0,3$, $(e-f)=0,5$ y $n=1$, se obtiene un nuevo sistema el cual es evaluado utilizando el programa MATEMATICA 9.

Las dependencias temporales de las variables que representan las variaciones de las desoxiHbS libres (u_1) los polímeros (u_2) y la combinación de los tres estados (u_3) se obtienen para tres casos particulares que represente como puede ocurrir la polimerización según los mecanismos descritos y los posibles cambios de forma del glóbulo.

RESULTADOS

En la Figura No 2 se representa las variaciones de las variables u_1 , u_2 y z en unidades de tiempo relativo y teniendo presente la ley de conservación se normaliza el total de la desoxiHbS, independiente de su estado como $N=1$ (equivalente al 100%).

Consideraremos tres casos particulares:

- Como condiciones iniciales que en el momento $t = 0$, solo existe en el sistema DHbS en su forma libre tal que $u_1(0)=1$, $u_2(0)=0$ y $z(0)=0$. Por lo que teniendo presente los mecanismos de doble nucleación, debe de comenzar la nucleación homogénea seguida de la heterogénea, dando pie a la formación de los polímeros.

- b) Ya existen producto de los diversos procesos de oxigenación y desoxigenación del glóbulo un 20 % de polímeros formados.
- c) La cantidad de polímeros formados inicialmente en le glóbulo es de un 40 %.

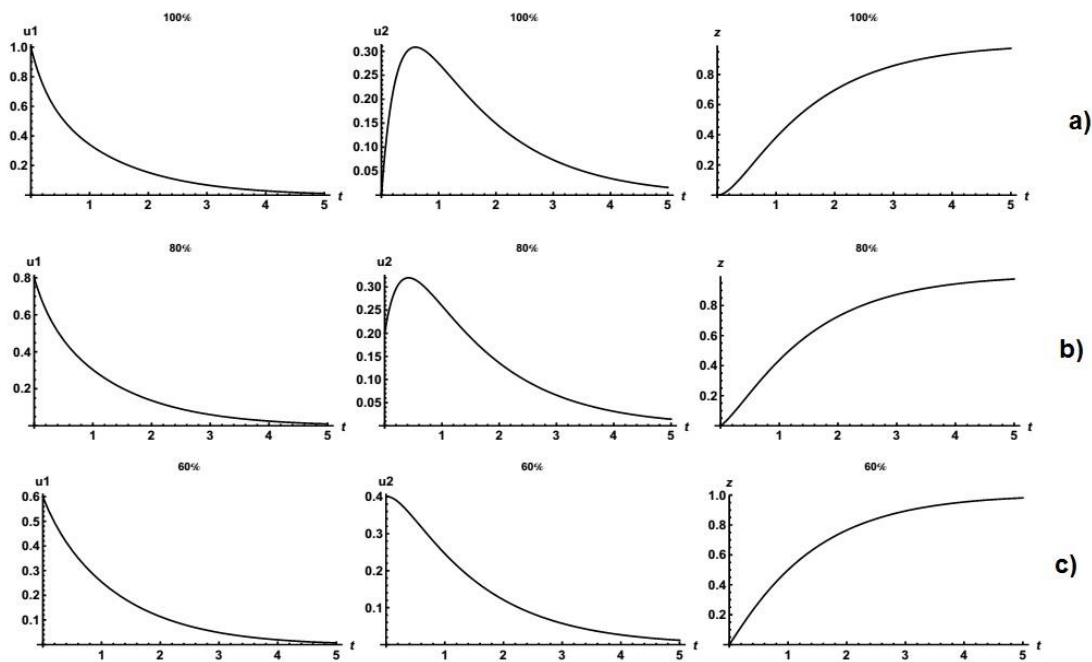


Figura 2. Dependencia temporal de los tres estados de la desoxiHbS en unidades de tiempo relativo.

- a) Predominio de nucleación homogénea, no existen polímeros al inicio del proceso en los glóbulos rojos.
- b) Nucleación heterogénea con un valor del 20% inicial de polímeros en el glóbulo rojo.
- c) Nucleación heterogénea con un valor del 40% inicial de polímeros en el glóbulo rojo.

Como se observa, el valor de $u_1(t)$ que representa la variación temporal de la desoxiHbS libre, disminuye en el tiempo hasta desaparecer con una tendencia exponencial, en todos los casos. En cambio, el comportamiento de $u_2(t)$ comienza la formación de polímeros, hasta un valor máximo de formación el cual llamaremos tiempo máximo de polimerización $TMP=0,6$ u, alcanzando un

31 % del valor total de polímeros, este es un punto estacionario que esclarece al cabo de cual tiempo se alcanza la formación máxima de polímeros, en el instante TMP se logra compensar la formación de polímeros con la formación de dominios y después de este tiempo hay un aumento de formación de dominios, predominando los dominios entre las tres estructuras posibles a alcanzar por la deoxiHbS, coincidente con la propuesta de que los dominios son irreversibles y la importancia de este valor radica en que antes de alcanzar el tiempo TMP se puede hacer reversible el sistema.

La curva de $z(t)$ en forma sigmoidea es la más común donde se plantea que la terminación es la etapa de culminación de la polimerización y el desarrollo de la alineación de dominios o cristales líquidos como se describe (1,2).

El crecimiento del polímero cesa cuando en la solución están agotados los monómeros, como en el ejemplo propuesto, es de resaltar que el punto de inflexión de la sigmoide coincide con el instante TMP .

Partiendo del mismo sistema y cambiando las condiciones iniciales dentro del glóbulo rojo y considerando que después de varios ciclos de oxigenación y desoxigenación existen polímeros formados, lo que se corresponde con los casos dos y tres.

En el segundo caso suponemos que existe un 20 % de polímeros formados. Como podemos observar, el comportamiento grafico (Figura b) tanto de $u_1(t)$, como de $u_2(t)$, como $z(t)$ tiene y una cinética muy parecida, no obstante en la dependencia de $u_2(t)$ se alcanza el máximo a $TMP= 0,4$ unidades de tiempo relativo, alcanzando un 32 % del valor total de polímeros, el cual indica que se alcanza una mayor cantidad de polímeros en un menor tiempo respecto al caso inicial.

Para el tercer caso ya se hace más crítico el valor del $TMP= 0,05$ u, alcanzando un 40 % del valor total de polímeros (Figura c), donde el tiempo en que se puede actuar para lograr que el sistema sea reversible es casi nulo, indicando que el cambio de forma o falciformación del glóbulo es inminente. Hemos encontrado que cuando el TMP es cercano a cero ya dentro del glóbulo la desoxiHbS se encuentra con el 50 % de polímeros.

Todo lo cual indica que si las condiciones iniciales en que se encuentra el glóbulo rojo existe más del 40 % de polímeros formados se hace casi imposible revertir el proceso de polimerización, modificando fuertemente la densidad de la desoxiHBS y por lo tanto evitar que el glóbulo llegue a falciformarse, lo que provoca como conocemos muchas de las manifestaciones clínicas de dicha enfermedad, como por ejemplo la aparición de las llamadas crisis vasoclusivas.

CONCLUSIONES

La existencia del tiempo de formación máxima de polímeros indica la posibilidad de utilizar este parámetro para evaluar las condiciones en cada glóbulo rojo de no modificar. Tiempos iguales o superiores del valor promedio de los tiempos de formación máxima pudieran utilizarse como biomarcador del estado del paciente drepanocítico y para evaluar la efectividad terapéutica empleada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eaton WA, Hofrichther J. Sickle Cell Hemoglobin Polymerization. Adv Protein Chem. 1990;40:63-279.
2. Ferrone FA. Polymerization and sickle cell disease: A molecular view. Microcirculation. 2004 Mar;11(2):115-28.
3. Sánchez S, Fernández A, Ruiz A I, Cabal C. Comportamiento de las trayectorias de un sistema de ecuaciones diferenciales que modela la Anemia Drepanocítica. Revista Integración. 2004; 22 (1-2):43-57.
4. Chaveco I, Domínguez S, García A. Mathematical modeling of the polymerization of hemoglobin S. Saarbrücken; LAP LAMBERT Academic Publishing, Alemania; 2015.
5. Sánchez S, Fernández A, De Carballo E, Ruiz AI. Solution using a combined form almost-normal for a model of sicklemia. Ciencia y Técnica Vitivinícola. 2016 Mar; 31 (3): 98-106.